

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-170501

(43)Date of publication of application : 24.07.1991

(51)Int.Cl. C08B 15/00
A61K 7/00
A61K 7/46
A61K 47/38
B01J 20/22
C08B 16/00
C08J 9/02
C08J 9/26
G01N 30/48
// C08L 1:00

(21)Application number : 01-311429

(71)Applicant : FUKUI KAGAKU KOGYO KK

(22)Date of filing : 29.11.1989

(72)Inventor : FUJITA MASAO
WATANABE NORIO
SAKOTA NAOICHI

(54) POROUS SPHERICAL CELLULOSE PARTICLE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title particles suitable as a carrier for immobilizing bacteria and enzymes, for ion-exchanging material, and for adsorbing perfumes and chemicals by preparing cellulose particles having large diameters and contg. many large pores communicating with each other.

CONSTITUTION: The title particles comprising cellulose, taking spherical shapes with diameters of 5mm or higher when swelled by water, having gently uneven surface, and contg. many small holes and cracks on the surfaces are prepd. The particles have a partially communicating pore structure wherein the internal structure comprises a large number of pores and walls, the pores having from large to small diameters are randomly mixed, each pore is independently surrounded by walls, the diameter of a section at the central part of the minor axis of the pore is 150µm or higher, the section is almost circular or polygonal, and the pore communicator with part or the whole of the adjacent pores through small holes or cracks penetrating through walls.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-170501

⑪ Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 平成3年(1991)7月24日
C 08 B 15/00		7624-4C	
A 61 K 7/00		9051-4C	
	4 4 1	9051-4C	
		7624-4C	
B 01 J 47/38		6939-4G	
C 08 B 20/22		8213-4C	
C 08 B 16/00		8927-4F	
C 08 J 9/02	CEP	8415-4F	
	1 0 1	7621-2G	
G 01 N 30/48			
// C 08 L 1:00	D		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 セルロース多孔質球状粒子

⑮ 特 願 平1-311429

⑯ 出 願 平1(1989)11月29日

⑰ 発 明 者 藤 田 真 夫 福井県武生市若松町6-11
 ⑰ 発 明 者 渡 辺 憲 夫 福井県今立郡今立町新堂10-6
 ⑰ 発 明 者 迫 田 直 一 兵庫県神戸市東灘区住吉本町1-23-24
 ⑱ 出 願 人 福井化学工業株式会社 福井県坂井郡金津町旭第96号11番地
 ⑲ 代 理 人 弁理士 尾 関 弘

明 細 書

1. 発明の名称

セルロース多孔質球状粒子

2. 特許請求の範囲

(1) (A)セルロースから成り、

(B)水で膨潤させた時に径0.5mm以上の球状を呈し、表面ならかな凹凸があって亀裂乃至小孔が多数存在して全体として球状を呈し、

(C)内部は空孔及び隔壁から成っていて、空孔がランダムに数多く大小とりまぜて存在し、隔壁を介して夫々独立して、或いは一部連通しており、該空孔の一つの大きさは該空孔の短径側のほぼ中央部断面に於いて径が150μm以上で、ほぼ円乃至多角形の形状をなし、且つ該空孔は隔壁を貫通する小孔又は亀裂により隣接する空孔の一部又は全部と連通し、

(D)全体として部分的連続孔構造をなして多孔質である

ことを特徴とするセルロース多孔質球状粒子。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は固体・酵素の固定化担体やイオン交換体や香料・薬品等の吸着用担体などに好適なセルロース多孔質球状粒子に関する。

(従来の技術)

セルロース粒子は固体・酵素の固定化担体や香料・薬品等の吸着用担体や化粧品添加剤などとして、又各種官能基を導入して種々のイオン交換体として多くの分野で広く使用されるようになっていく。これらの用途には充填層、攪拌タンクなどいずれの方法で使用する場合でも、流動性に優れ、機械的強度のある球形が有利である。又一般的に固定・吸着される固体・酵素・薬剤の量や導入できる官能基の数は粒子の表面及び内部の表面積に比例する。従って粒子を多孔質にした方が有利である。セルロース球状粒子及び多孔質球形粒子については現在までに数多くの特許出願がなされている。例えば特開昭48-60753号公報では

特開平 3-170501 (2)

ビスコースを液滴状に吐出し凝固再生させて16～170メッシュの多孔質セルロース粒子を得る方法が開示されている。

特公昭57-7162号公報には見掛密度が0.4 g/cm以下で16～170メッシュのほぼ中央部に大きな空隙を有する中空状セルロース微粒状物が開示されている。

特公昭57-45254号公報には、クロロベンゼン中でビスコース懸濁液を連続的に攪拌しながら加熱固化し、粒径150～350 μ mの粒子が85容積%を占める粒子が得られることが開示されている。

特公昭55-39565号公報には三酢酸セルロースの有機溶媒溶液をゼラチンの如き分散剤の入った水性媒体中に攪拌しながら滴下し、加熱固化し三酢酸セルロースの球状粒子を作成し次いでこれをケン化してセルロース球状粒子を製造する方法が開示されている。この方法で得られる粒子の粒径は30～500 μ mである。

特開昭63-90501号公報にはビスコース

と水溶性高分子化合物の混合物をアニオン性の水溶性高分子化合物と混合して微粒分散液を生成せしめ、加熱又は凝固剤で凝固し酸で再生させる方法が開示されている。この方法に於いては凝固・再生・水洗の工程で水溶性高分子が除去され、平均粒径が300 μ m以下で孔径0.02～0.8 μ mの区間に孔容積の極大値を有し、同区間にある孔の全孔容積が0.025 ml/g以上である多孔性微少セルロース粒子を得るものである。

しかしこれらの従来の粒子は全て小径の粒子(500 μ m以下)に微細な孔(5 μ m以下)が多数あいている構造のものである。

しかし乍らこのような小粒径で微細孔しか有しないものでは前記した用途に適用する場合には決して優れたものとは言い難い。

このために近時、できるだけ大径のしかも大きな空孔を有するこの種セルロース粒子の開発がなされ、これについてもいくつか特許が出願されており、例えば特開昭64-43530号公報では、セルロース溶液の液滴を固化温度以下に冷却・凍

結させ、その後溶媒を除去して、2 μ m以上の孔を多数有し、かつお互いに連通した連続孔構造をもったセルロース多孔粒子の製造法が開示されている。

特開昭60-155245号公報ではケン化すればセルロース多孔質粒子となる、径0.05mm～10mmの酢酸セルロース多孔質球状粒子の製造法が開示されている。

又、大口径セルロース構造体としてはセルローススポンジが知られている。その孔径は数百 μ m以上でありこのセルローススポンジをスライスして、キュービック状にした大径の孔(数百 μ m以上)の連続孔構造をもったセルロース多孔質体も知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明が解決しようとする課題は、この種セルロース多孔質粒子であって、大径なしかも大きな空孔を多数有し、しかもこれ等空孔が連通し、粒子自身かなりの機械的強度を有するものを新たに開発することである。

元来セルロース多孔質粒子を担体やイオン交換体などの用途に使用する場合、一般的に粒子内の表面積が大きい程単位担体量の固定化量やイオン交換能は大きくなり、所謂性能のよい粒子となる。しかし内部表面積が大きくなるということは小径の孔が増えるということであり隔壁部が薄ることでありその分強度が弱くなり攪拌操作時などに液量することは避けられない。

又小径の孔が多くなると、乾燥時に孔構造が変化し、再び水や薬品で膨潤させた場合に元の孔構造にもどらず、保水量や保有薬品量が減少し、所謂反応性が低下する。従って内部表面積がある程度大きく、かつ強度もあり復元性も良い大口径セルロース球状粒子が極めて好ましい。

本発明はこのようなセルロース粒子を開発することである。

〔課題を解決するための手段〕

この課題は次の様なセルロース粒子を提供することにより解決される。即ち、

(A)セルロースから成り、

- (B) 水で膨潤させた時に径0.5mm以上の球状を呈し、表面ならかな凹凸があって亀裂乃至小孔が多数存在して全体として球状を呈し、
- (C) 内部は空孔及び隔壁から成っていて、空孔がランダムに数多く大小とりまぜて存在し、隔壁を介して夫々独立して、或いは一部連通しており、該空孔の一つの大きさは該空孔の短径側のほぼ中央部断面に於いて径が150 μ m以上で、ほぼ円乃至多角形の形状をなし、且つ該空孔は隔壁を貫通する小孔又は亀裂により隣接する空孔の一部又は全部と連通し、
- (D) 全体として部分的連続孔構造をなして多孔質である粒子である。

(発明の作用並びに構成)

本発明の粒子は、原則的には上記(A)~(D)の要件を具備するものである。以下に図面を参照しつつ各項目について説明する。

先ず本発明粒子はセルローズから成っている。セルローズとしては従来から知られるものであり、

500 μ m、好ましくは40~100 μ m程度の厚さであり、粒子全体の体積の3~30%好ましくは20%程度を占めている。

空孔はこの隔壁を貫通する小孔又は亀裂により隣接する空孔の一部と連通している。空孔の数は上記中央部断面に於いて2個以上好ましくは30個以下特に4~20個が好ましい。空孔自体の形状は通常円柱状乃至円錐状である。

本発明粒子は上記の様な構造を有するため全体として多孔質となっている。

本発明粒子の物性としてはその機械的強度は5~15%である。但しこの機械的強度は、一定条件下で粒子を攪拌してせん断力を与え、攪拌前後の重量から、せん断によって粒子から分離した部分を求め機械的強度の指標としたものである。即ち、凍結乾燥粒子約2gを1ℓビーカー内に入れ、2N-NaOH 500mlを投入する。7cmの回転羽根をもった攪拌機で500r.p.m.の回転数で2時間攪拌する。系の温度は25℃に保っておく。攪拌後40メッシュのステンレス金属にて濾別して、

いずれも従来からセルローズとして知られるものがいずれも含まれ、場合によっては再生セルローズも含まれる。

本発明粒子の外観は水で膨潤させた時に径が0.5mm以上の球状を呈す。但し球状とは真球状ばかりでなく、楕円形状や粒状をも含む広い概念である。表面は被膜が形成されている場合とない場合があり被膜の厚さは平均して10 μ m以下好ましくは5 μ m以下である。被膜が形成されている場合でもこの被膜は小さな孔や亀裂が存在し多孔質となっている。被膜が形成されている場合でもこれが無い場合でも表面はならかな凹凸があって小さな孔や亀裂が多数存在している。

内部構造の基本は空孔と隔壁から成っており、これ等空孔は大小とりまぜて数多くランダムに存在している。空孔の一つの大きさは該空孔の短径側のほぼ中央部断面に於いて径が150 μ m以上好ましくは200 μ m程度である。ほぼ中央部とは中心から±10%好ましくは±5%の範囲をいう。隔壁はその厚さは一定しないが、通常20~

大量の水で水洗し、その後熱風乾燥させ、重量を測定する。

$$\text{重量減少率}(\%) = \frac{\text{攪拌前後の粒子の乾燥重量の差}}{\text{攪拌前の粒子の乾燥重量}} \times 10$$

この結果から明らかな通り、重量減少が大きい粒子は強度が弱く、重量減少が小さい粒子は強度が強いということになる。その他物性としては例えば、保水量は粒子の大きさ、孔の構造により異なるが、粒子1g当たり4g~12gである。

本発明粒子は上記の如き基本構造を有しており、特に大径であるため、流動性、作業性に優れている。また大径の孔の連続孔構造のため物質移動が速やかで菌体固定化や、吸着剤固定化やイオン交換反応などの速度が速く効率が良い。又大径の孔構造のため、乾燥時に微細構造が変化し再膨潤させた時に保水量や保有薬品量やイオン交換量が著しく少なくなるという点が大幅に改善される。

又、内部に多数の空孔を有しているにも関わらず従来品の如く小径の孔が多数存在するセルロー

ス多孔質粒子に比し一般的にイオン交換量や固定化量は若干少なくなるが、強度は向上し反応時、培養時の攪拌などによる液量が少なくなる。尚菌体の固定化量は表面積以外の要因が大きく影響し内部表面積の大きいセルロース粒子よりも本発明の内部表面積を抑えた構造の方が固定化量も多くて付着強度も強いという場合も多々有る。

以上の通り本発明のセルロース多孔質球状粒子は固定化担体用としてイオン交換体用などとして工業的な大量使用も可能な条件を備えており、かつセルロースであるため化学薬品に対して安定であり、毒性もないという特性も備えているので医薬品や食品などの産業分野で広範囲に使用することができる。

本発明のセルロース多孔質粒子を製造する方法自体は何等限定されないが、その好ましい製法について以下に説明する。

この製法は原則的にはビスコースと炭酸カルシウムを混合し、該混合液を加圧しノズルより液滴状に押し出し、凝固・再生浴上に落下させ、液滴

状のままセルロースの凝固・再生と炭酸カルシウムの酸分解を同時に行い、また必要に応じてその後脱硫、漂白、水洗、乾燥を行う方法である。

尚本明細書に於いて粒子径、孔径等の大きさはそれらが球や円でない場合はその中へ入る一番大きな球や円の直径でもって表示してある。

この方法に於いては先ずビスコースと炭酸カルシウムを混合し炭酸カルシウムを含有するビスコース液を作成する。該溶液を加圧しノズルを通して液滴状に押し出し、該液滴を凝固・再生浴上に落下させる。その後所定時間攪拌することによって、各ビスコース条件及び凝固・再生条件などに応じた内部空孔構造を持ったセルロース多孔質粒子を製造する方法である。

使用するビスコースは例えば次のような性質を持つ。セルロース濃度が3～15重量%（以下wt%で表す）、好ましくは4wt%～10wt%である。塩化アンモニウム価は3～12好ましくは4～9である。アルカリ濃度は苛性ソーダとして2～15wt%好ましくは5～13wt%である。

ビスコースの粘度は20℃に於いて50センチポイズ～10,000センチポイズ好ましくは100センチポイズ～7,000センチポイズである。

この際セルロース濃度、塩化アンモニウム価及びアルカリ濃度が上記所定の範囲外となると、次のような望ましくない原因となる。即ちセルロース濃度が低い場合は作成された粒子の機械的強度が小さくなり、高い場合は液の粘度が上昇しノズルからの吐出が均一でなくなり不揃いな粒子となる。塩化アンモニウム価が高い場合は作成された粒子の形状がいびつになりかつ一定しない。又低い場合は粒子表面の機械的強度が弱く攪拌中に表面が砕けて小さくなってしまふ。又アルカリ濃度が高い場合も粒子形状がいびつになり易く、低い場合表面が攪拌中に砕け易くなる。

使用する炭酸カルシウムは特に制限はなく、軽質炭酸カルシウムでも重質炭酸カルシウムでも構わない。通常混合のしやすさやノズル詰まりなどの作業性の観点より平均粒径が1μm～15μmのものが使用される。この炭酸カルシウムの平均

粒子径によってセルロース多孔質粒子の内部空孔構造が大きく影響されることはない。炭酸カルシウムはビスコース中セルロース1重量部当たり0.1～1.0重量部好ましくは0.4～7重量部用いられる。炭酸カルシウムの量は粒子の基本的な内部空孔構造を変化させず、孔の数特に30μm以下の細かい孔の生成に関与し、炭酸カルシウムの量が増えれば孔の数も増えるという関係にある。

ビスコースと炭酸カルシウムの混合は、攪拌機やニーダーによる攪拌で行い、攪拌中のビスコースへ炭酸カルシウム粉末を直接加えても良いし、予め炭酸カルシウム粉末を水に分散させておいてその分散液を加えても構わない。

加圧はノズルからの吐出圧が変動しにくいものであるかぎりどのような方法でも構わないが、ギャーポンプによる加圧とエアークラップによる加圧が工業的に有利である。加圧の際の圧力は、ノズルより上記混合液を吐出できる圧力でよい。

ノズルは口径が0.1mm以上であれば良く、材質、形状に特に制限はない。口径が0.1mmより小さい

とノズルが詰まりやすくなり生産性が悪い。又口径が0.1mmより小さいノズルで作成されるような小さい粒子は本発明の目的とするところではない。

セルロースの凝固・再生と発泡剤である炭酸カルシウムの酸分解を行う凝固・再生剤としては塩酸、リン酸、炭酸、硫酸等の無機酸が使われるが塩酸が好ましい。凝固・再生浴は1個ではなく複数個設置して直列に又は並列に使用の方が生産性の観点から有利であるばかりでなく、各凝固・再生浴の条件を変化させておけば、1個の浴で作成したものとは異なる内部空孔構造を持った粒子を製造可能である点からも有利である。凝固・再生浴中酸の濃度は塩酸の場合で通常10g/l～90g/lより好ましくは15g/l～70g/l浴中の塩の濃度は塩化カルシウムと塩化ナトリウムの場合で、2つの合計が0～400g/lより好ましくは100～200g/lである。凝固・再生浴温は通常10～50℃であり、より好ましくは20～40℃である。

本発明の製造法によればビスコースの塩化アン

モニウム価、凝固再生浴の酸の濃度と浴の温度及び塩の濃度などを調整することで各種の内部空孔構造を持ったセルロース多孔質粒子が作成可能である。前記のように本発明の製造法では通常ビスコースの塩化アンモニウム価3～12、凝固・再生浴中酸の濃度は塩酸の場合で10g/l～90g/l、浴温は10～50℃、浴中塩濃度は塩の種類が塩化カルシウムと塩化ナトリウムの場合で2つの合計で0～400g/lの条件でセルロース多孔質粒子を作成する。この時セルロースの凝固・再生反応が緩やかに進行する条件にてセルロース粒子を作成した場合、つまり塩化アンモニウム価の高い(所謂熟成が進んでいない)ビスコースと低酸濃度で高塩濃度でかつ浴温が低い凝固・再生浴を組み合わせて使った場合には、作成されるセルロース多孔質粒子は150μm以上の大径の孔が複数個あいており、隔壁の厚い内部表面積のさほど大きくないものが得られる。

この場合の製造条件としては通常ビスコース塩化アンモニア価は7～11、凝固・再生浴酸濃度

は塩酸で20～40g/l、塩濃度は塩化ナトリウムと塩化カルシウムの合計で200～400g/lである。このタイプの内部空孔構造を持ったセルロース多孔質粒子の走査型電子顕微鏡写真を第1図と第2図に示す。第1図は表面写真で第2図は中央断面写真である。

上記方法に於いてその凝固・再生反応をもう少し速く進行する条件で作成すると空孔の径が若干小さくしかも数が多くなり、また隔壁の厚みも若干薄くなる。

この方法で得たセルロース多孔質粒子は上記の場合に比し、若干空孔の大きさが減少するが、数は若干多く存在する。このタイプの粒子の走査型電子顕微鏡写真を第3図と第4図に示す。

製造条件は通常ビスコース塩化アンモニウム価6～8凝固・再生浴酸濃度は塩酸で30～60g/l塩濃度は塩化ナトリウムと塩化カルシウムの合計で150～250g/lである。

(実施例)

以下実施例により本発明を詳述する。

実施例 1

セルロース濃度9.0%、粘度4,500センチポイズ、塩化アンモニウム価8.5、アルカリ濃度6.1%のビスコース400gと炭酸カルシウム(日東粉化工業㈱ SS#30 平均粒径7.4μm)37gを1ℓビーカーに入れて攪拌機にて700r.p.m.で20分間攪拌を行い、炭酸カルシウムを含有するビスコース液を作成した。その後チューブポンプ(東京理化工業㈱ ミクロチューブポンプ MP-3)でビスコース液をビーカーより吸引、加圧し、口径1.2mmの注射針が5本組み込んである吐出口より5cc/分の速度で液滴状に押し出し、凝固・再生浴とした5ℓビーカー上に落とした。凝固・再生浴の塩酸濃度は25g/l、温度は25℃、塩濃度は塩化ナトリウムと塩化カルシウムの合計で250g/lであった。凝固・再生浴である5ℓビーカー中に液滴が滴下し始めた時点から滴下終了まで約1時間かかり、その後2時間セルロースの凝固・再生・炭酸カルシウムの酸分解を行った。凝固・再生浴は絶えず攪拌を行って、均一

に凝固・再生・酸分解がなされるように注意した。

次いで大過剰の水で洗浄し、2 g/l の苛性ソーダと2 g/l の硫化ソーダの入った脱硫浴にて70℃で1時間脱硫を行った。その後大過剰の水で洗浄し、次いで2.6 g/l の次亜塩素酸ソーダの入った漂白浴にて20℃、20分間漂白を行い、再び大過剰の水で洗浄してセルロース多孔質粒子を得た。得られた粒子の形状は水膨潤状態で平均粒子径3.4mmの球状粒子であった。得られた粒子の走査型電子顕微鏡写真を第1図と第2図に示す。第1図は表面、第2図は中央部断面である。

実施例2

使ったビスコースがセルロース濃度9.2%、粘度5,200センチポイズ、塩化アンモニウム価6.8、アルカリ濃度6.3%であり、用いた凝固・再生浴の条件が塩酸濃度33 g/l、温度30℃、塩濃度が塩化ナトリウムと塩化カルシウムの合計で150 g/lであること以外は実施例1と同じにしてセルロース多孔質粒子を得た。得られた粒子の形状は水膨潤状態で平均粒子径3.2mmの球状粒子であ

った。得られた粒子の走査型電子顕微鏡写真を第3図と第4図に示す。

4. 図面の簡単な説明

第1～4図はいずれもセルロース多孔質粒子の走査型電子顕微鏡写真を示す。

(以上)

特許出願人 福井化学工業株式会社

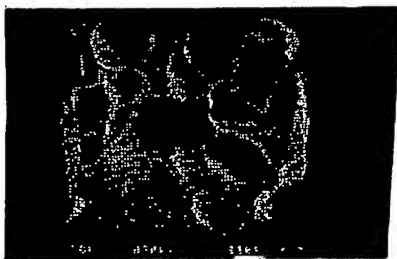
代理人 尾 関 弘



第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図



特開平3-170501 (7)

手続補正書 (方式)

平成2年4月



特許庁長官 吉田 文毅 殿

1. 事件の表示

平成1年 特 許 願 第311429号

2. 発明の名称

セルロース多孔質球状粒子

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住所 福井県坂井郡金津町旭第96号11番地

氏名 福井化学工業株式会社

代表者 竹 内 一 郎

4. 代理人

〒530 大阪市北区南森町1の1の25

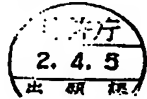
八千代ビル南館 ☎06(314)0248 番

(8641) 弁理士 尾関 弘



5. 補正命令の日付 平成2年 3月12日

(発送日 平成2年 3月27日)



方式
審査



6. 補正の対象

明細書中国面の簡単な説明の欄

7. 補正の内容

別紙の通り

8. 添付書類の目録

(1)補正の内容

1 通

補正の内容

1. 明細書第20頁第4～5行「第1～4図は…顕微鏡写真を示す。」とあるを下記の通り訂正する。
「第1～4図はいずれもセルロース多孔質粒子の粒子構造を示す。」

(以 上)